



PCT/EP2004 / 010134

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT
A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigebühr € 26,00
Schriftengebühr € 78,00

REC'D 18 OCT 2004
WIPO PCT

Aktenzeichen **A 2030/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma SANDOZ GmbH
in A-6250 Kundl/Tirol, Biochemiestraße 10
(Tirol),**

am **17. Dezember 2003** eine Patentanmeldung betreffend

"Organische Verbindungen",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

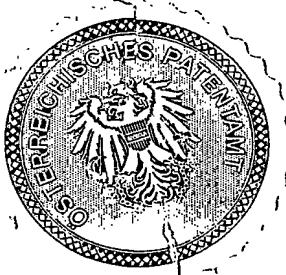
Wien, am 16. Juli 2004

Der Präsident:

i. A.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



HRNCIR
Fachoberinspektor

A2030/2003 (51) I.P.C. Untext

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(Bei der Anmeldung sind nur die eingerahmten Felder auszufüllen - bitte fett umrandete Felder unbedingt ausfüllen!)

(73) Patentinhaber (bzw. -inhaber):

SANDOZ GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl / Tirol

(54) Titel der Anmeldung:

Organische Verbindungen

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A /

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen:

2003-12-17, A

/

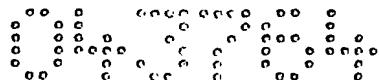
(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

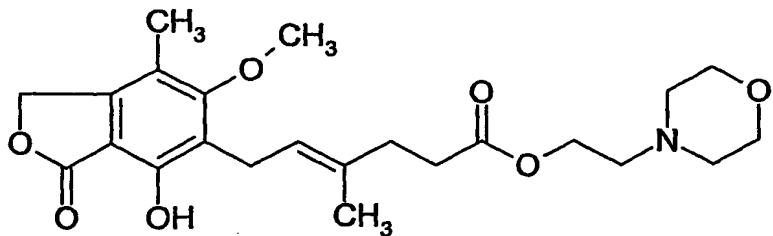
(45) Ausgabetag:

(56) ...Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:



Organische Verbindungen

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil der Formel



das zusätzlich ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil beinhalten kann.

10 Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester, oder (4E)-6-(1,3-Dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-4-hexensäure-2-(4-morpholinyl)-ethylester nach Merck Index/13th Edition/Monograph number 6352), findet aufgrund seiner immunosuppressiven, entzündungshemmenden, antiviralen und Anti-Tumor-Wirkung Anwendung als aktiver Bestandteil von pharmazeutischen Präparaten, z.B. in der
15 Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen, in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Psoriasis, entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Arthritis sowie von viralen Erkrankungen und Tumoren.

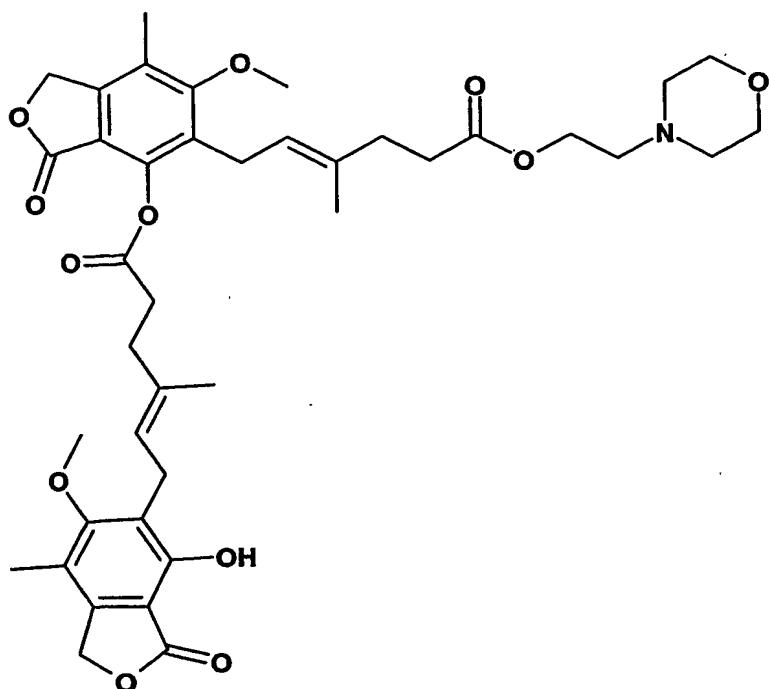
Die Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil aus dem Fermentationsprodukt
20 Mycophenolsäure und 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin ist auf Grund der basischen Funktion des Morpholinrestes und der Polyfunktionalität der Mycophenolsäure ein anspruchsvolles Verfahren.

Ein bekanntes Verfahren umfasst beispielsweise die Veresterung ohne Katalysator mit relativ
25 langen Reaktionszeiten, die aus wirtschaftlicher Sicht wenig attraktiv erscheinen.

Andere bekannte Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil laufen beispielsweise über ein mittels Thionylchlorid hergestelltes Säurechlorid der Mycophenolsäure oder über eine Aktivierung mit Carbodiimid. Diese beiden Methoden werden für wenig oder
30 gar nicht geeignet erachtet, um Mycophenolsäure Mofetil in pharmazeutisch annehmbarer Reinheit herzustellen, vor allem aufgrund auftretender Verunreinigungen, d.h. während des



Verfahrens entstehender Nebenprodukte. Diese Nebenprodukte sind vor allem Dimere, beispielsweise der Formel II:



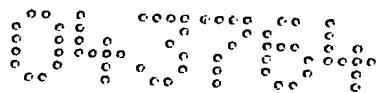
II

5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Mycophenolsäure Mofetil mittels erfindungsgemäßer Modifizierung des oben beschriebenen Säurechloridprozesses mit einer hohen Reinheit und einer hohen Ausbeute hergestellt werden kann. Dieses neue Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil, wie es hier beschrieben ist, erhält dadurch für eine wirtschaftliche Nutzung erhebliche Attraktivität.

10 Weiters wurde gefunden, dass die dimeren Nebenprodukte, im Folgenden als „Dimere“ bezeichnet, beispielsweise der Formel II, mittels der ebenfalls hier beschriebenen Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin spezifisch aus Lösungen oder Suspensionen, welche Mycophenolsäure Mofetil und die oben erwähnten dimeren Nebenprodukte enthalten, entfernt
15 werden können, sodass Mycophenolsäure Mofetil in der Folge in guter Ausbeute und mit hoher Reinheit, d.h. praktisch frei von Dimeren, daraus isoliert werden kann.

Dieses hier beschriebene neue Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil ist dadurch für eine industrielle Nutzung interessant.

20 Ein Aspekt der Erfindung umfasst daher ein Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil, indem in einem inerten Lösungsmittel ein reaktives Derivat der Mycophenolsäure hergestellt und mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin umgesetzt wird, und das entstehende



Mycophenolsäure Mofetil aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, dadurch gekennzeichnet, dass

- I) 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen der Lösung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure zugegeben wird, wodurch die Umsetzung unter sauren Reaktionsbedingungen stattfindet, und
- II) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes und die nachfolgende Freisetzung der freien Base erfolgt.

In einem weiteren Aspekt der Erfindung beinhaltet das Verfahren zur Herstellung von

10 Mycophenolsäure Mofetil folgende Verfahrensschritte:

- a) die Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates nach bekannten Methoden,
- b) die Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- c) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, und
- d) die Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz nach bekannten Methoden.

20

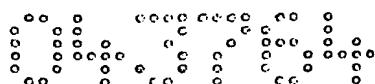
Durch das erfindungsgemäße Verfahren erhält man Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit sehr hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst die Herstellung des kristallinen Additionssalzes von

25 Mycophenolsäure Mofetil mit Oxalsäure und dessen Verwendung als Zwischenprodukt zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base oder als dessen pharmazeutisch annehmbare Salze mit pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.

Ein anderer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure

30 Mofetil von dessen Nebenprodukten, im besonderen dessen dimeren Nebenprodukten, indem man eine Lösung oder Suspension, die Mycophenolsäure Mofetil und dessen Nebenprodukte, im besonderen dessen dimere Nebenprodukte, enthält, mit einem primären oder sekundären Amin behandelt.



In einem weiteren Aspekt der Erfindung beinhaltet das Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil auch ein Verfahren zur Reinigung, und umfasst daher folgende Verfahrensschritte:

- a) die Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates nach bekannten Methoden,
- 5 b) die Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
- c) die Behandlung des Reaktionsgemisches mit einem primären oder sekundären Amin,
- 10 d) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, und
- e) die Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz nach bekannten Methoden.

15 Das Säureadditionssalz des Mycophenolsäure Mofetil ist beispielsweise das Oxalat.

Die Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin erfolgt hierbei in der Weise, dass die Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil mit dem Amin unter kontrollierten Bedingungen in Kontakt gebracht wird.

20 Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, das Nebenprodukte enthält, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Reaktionsschritte umfasst:

- a) Zubereitung einer Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil als Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel,
- b) Freisetzung der freien Base,
- c) Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
- d) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil.

30 Das Säureadditionssalz des Mycophenolsäure Mofetil ist beispielsweise das Hydrochlorid oder Oxalat.

Durch die Behandlung mit dem Amin erhält man Mycophenolsäure Mofetil als freie Base mit sehr hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit, wobei der Gehalt an Dimeren an oder 35 unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze liegt, d.h. mit einem Dimeren-Gehalt von 0,1 bis 0,03 % (Flächenprozent HPLC), oder darunter.



Das durch die hier beschriebene Behandlung mit dem Amin gereinigte Dimeren-arme, bzw. -freie Mycophenolsäure Mofetil, beispielsweise dessen freie Base, kann verwendet werden zur Herstellung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen des Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden.

5

Unter einem „inerten Lösungsmittel“ wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben, versteht man ein unter den hier beschriebenen Reaktionsbedingungen gegenüber den Reaktionspartnern inertes Lösungsmittel, insbesonders ein mit Wasser nicht oder nur sehr schwer mischbares Lösungsmittel wie Essigsäure (C₁-C₄) alkylester, beispielsweise Essigsäureethylester, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens. Als Cosolventien eignen sich Amide wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid oder cyclische Amide wie beispielsweise N-Methylpyrrolidon oder cyclische Harnstoffe wie beispielsweise 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon (DMEU) oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU).

15 Besonders bevorzugte Kombinationen sind Gemische von Essigsäureethylester und N,N-Dimethylformamid, und von Dichlormethan und N,N-Dimethylformamid.

Unter „pharmazeutisch annehmbaren Salzen“ des Mycophenolsäure Mofetil wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben, versteht man beispielsweise das Hydrochlorid.

20

Unter „dimeren Nebenprodukten“, oder „Dimeren“, wie hier beschrieben, versteht man dimere Verbindungen, die während der Veresterungsreaktion des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin zu Mycophenolsäure Mofetil gebildet werden. Neben den Dimeren können auch noch andere Nebenprodukte gebildet werden, wie beispielsweise tri- oder polymere Nebenprodukte.

Unter „reaktivem Derivat der Mycophenolsäure“ wie hier beschrieben, versteht man beispielsweise ein Säurehalogenid, bevorzugt ein Säurechlorid.

30 Der Nachweis des Dimeren-Gehalts des Mycophenolsäure Mofetil erfolgt mittels bekannten HPLC - Methoden; die Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei 0,03% (Flächenprozent HPLC), d.h. Dimeren-Gehalte von < 0,03% gelten als nicht mehr nachweisbar.



Als primäres oder sekundäres Amin eignen sich in gängigen organischen Lösungsmitteln lösliche Amine der Formel

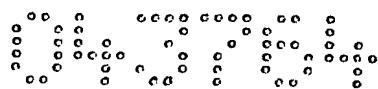


- wobei R_1 Wasserstoff oder Y darstellen kann, und
- 5 - wobei X und Y gleich oder verschieden sein können, und X oder Y jeweils
 - a) Wasserstoff darstellen kann, oder
 - b) eine gegebenenfalls substituierte $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ Alkylgruppe darstellen kann, welche gegebenenfalls durch ein Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Alkylengruppe unterbrochen ist, oder
 - c) eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe darstellen kann, oder
 - d) einen gegebenenfalls basischen aromatischen Heterocyclus darstellen kann, oder
 - e) einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring darstellen kann, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, oder
- 10 - wobei X mit R_1 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden kann, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann.
- 15 - wobei X mit R_1 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring bilden kann, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann.

Geeignete Substituenten sind Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen, oder 20 Arylgruppen, die gegebenenfalls Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen enthalten, oder Aminogruppen, Monoalkyl- oder Monoaryl-Amine, Dialkyl- oder Diaryl-Amine, eine Trialkylammonium- oder Triarylammonium-Gruppe, ein cyclisches Amin oder ein basischer Heterocyclus.

25 Geeignete Amine sind $\text{C}_2 - \text{C}_6$ Monoalkylamine, wie beispielsweise n-Butylamin, und Di- oder Polyamine wie beispielsweise Ethylen diamin, Diaminobutan, Diaminopentan, Diaminohexan, Diaminocyclohexane, oder Dimethylaminopropylamin, beispielsweise 3-N,N-Dimethylamino-1-propylamin, welche nach der Reaktion mit den Dimeren ein aus organischen Lösungsmitteln leicht extrahierbares Amid-Derivat der Mycophenolsäure erzeugen.

30 Unter „gängigen organischen Lösungsmittel“ wie oben beschrieben, versteht man Ketone, wie beispielsweise Aceton oder Methylisobutylketon, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ Alkohole, Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril, oder die oben definierten inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart der oben erwähnten Cosolventien, oder deren Gemische.



Die Aktivierung der Mycophenolsäure kann beispielsweise nach der Vilsmeier-Technologie erfolgen (nach Vilsmeier A., Chem.-Ztg. 75, 133-135, 1951; CD Römpf Chemie Lexikon – Version 1.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995), beispielsweise mit einem isolierten Vilsmeier Reagens, beispielsweise N,N-Dimethyl(chlormethylen)iminiumchlorid,

5 oder mit *in situ* Aktivierung, beispielsweise mit einem organischen Amid wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid in Kombination mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise Oxalylchlorid.

Die Menge an Aktivierungsreagens kann ökonomisch gering gehalten werden. So werden 10 beispielsweise 1 bis 1,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an Vilsmeier Reagens oder an *in situ* hergestelltem Vilsmeier Reagens eingesetzt.

Bevorzugt ist die *in situ* Herstellung von Vilsmeier Reagens in der Kombination N,N-Dimethylformamid und Oxalylchlorid, wobei das Verhältnis von N,N-Dimethylformamid zu Oxalylchlorid 10 : 1 bis 1 : 2, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2, beträgt.

15 Geeignete Lösungsmittel für die Aktivierung der Mycophenolsäure sind die oben beschriebenen inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Cosolvens wie oben angeführt.

Die Aktivierung der Mycophenolsäure kann bei Temperaturen von – 20°C bis 20 Raumtemperatur, beispielsweise von – 20°C bis + 25°C, beispielsweise von – 10°C bis + 10°C, vorzugsweise um 0°C, durchgeführt werden.

Alternativ kann die Aktivierung der Mycophenolsäure auch erfolgen durch gängige Halogenierungsmittel, wie beispielsweise Thionylchlorid, oder halogenierte 25 Phosphorverbindungen, wie beispielsweise Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid, oder 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin oder 5-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin.

30 Die anschließende Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure, beispielsweise des Säurechlorids, mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin wird in der Art durchgeführt, dass der Alkohol 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen, beispielsweise über ca. 2 bis ca. 180 Minuten, vorzugsweise über ca. 10 bis ca. 60 Minuten, zur Lösung des Säurechlorids zugegeben wird, so dass der Überschuss an freiem Alkohol relativ gering gehalten wird.

35 Dabei senkt die durch die Acylierungsreaktion freiwerdende Salzsäure die Basizität des Reaktionsgemisches, so dass unter den dadurch entstehenden sauren Reaktionsbedingungen die



Nebenproduktebildung stark unterdrückt wird. Die Reaktion läuft weitgehend quantitativ mit geringen Überschüssen an 4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin ab.

Für die hier beschriebene Veresterungsreaktion werden beispielsweise

5 0,8 bis 2,5 Moläquivalente, vorzugsweise 1,05 bis 1,3 Moläquivalente, an
4-(2-Hydroxyethyl)-morpholin zugegeben.

Nach einer bevorzugten Variante des hier beschriebenen Verfahrens wird die
Veresterungsreaktion bei tieferen Temperaturen gestartet und bei höheren Temperaturen zur
10 Vervollständigung der Reaktion durchgeführt.

In einer weiteren bevorzugten Variante wird 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin bei Temperaturen
von 0°C bis 40°C, beispielsweise von 10°C bis 30°C, bevorzugt bei Temperaturen um 20°C,
zugegeben, und die Reaktion bei Temperaturen von 40°C bis 120°C, vorzugsweise bei 40°C
15 bis 60°C, zu Ende geführt.

Die Reaktionszeiten für die erfindungsgemäße Veresterungsreaktion liegen beispielsweise bei
ca. 3 bis ca. 20 Stunden, bevorzugt bei ca. 5 bis ca. 15 Stunden.

20 Ein weiterer Aspekt des hier beschriebenen Verfahrens zur Herstellung von Mycophenolsäure
Mofetil ist die nachfolgende Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil aus dem sauren
Reaktionsgemisch über die Bildung eines Säureadditionssalzes, beispielsweise des Oxalats oder
Hydrochlorids, und die anschließende Freisetzung der freien Base.

25 Führt man die oben beschriebene Veresterungsreaktion in einem entsprechenden apolaren
Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Essigsäure (C₁ - C₄) alkylester, beispielsweise
Essigsäureethylester, durch, fällt aus dem sauren Reaktionsgemisch direkt Mycophenolsäure
Mofetil als Hydrochlorid aus.

Das Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid wird nach bekannten Methoden isoliert,
30 beispielsweise durch Filtration.

Die Freisetzung der freien Base kann beispielsweise in einem zweiphasigen System - Wasser mit
einem organischen Lösungsmittel - mit Hilfe einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,
einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat durchgeführt werden, und
35 Mycophenolsäure Mofetil beispielsweise aus Essigsäureethylester oder einem Alkohol wie
Ethanol oder Isopropanol oder einem Keton wie beispielsweise Aceton oder einer Kombination



der genannten Lösungsmittel kristallisiert werden, gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösungsmittels.

Das bevorzugte organische Lösungsmittel für die Freisetzung der freien Base ist Essigsäureethylester.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform des hier beschriebenen Verfahrens, wird das kristalline Additionssalz des Mycophenolsäure Mofetil mit Oxalsäure gebildet und als Zwischenprodukt zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base verwendet.

- 10 Das Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil zeichnet sich durch seine Schwerlöslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln aus. Es eignet sich daher insbesonders zur Isolierung von Mycophenolsäure Mofetil aus Lösungsmitteln, in denen sowohl die freie Base als auch das Hydrochlorid des Mycophenolsäure Mofetil gut löslich sind.
- 15 So kann beispielsweise das Oxalsäuresalz von Mycophenolsäure Mofetil aus Dichlormethan gegebenenfalls in Kombination mit N,N-Dimethylformamid isoliert werden. Gegebenenfalls wird ein weiteres Lösungsmittel, wie beispielsweise ein (C₁ - C₄) Alkohol, beispielsweise Methanol, oder ein Keton wie beispielsweise Aceton zugegeben.
- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform des hier beschriebenen Verfahrens zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil kann daher die Isolierung von Mycophenolsäure Mofetil als Oxalat aus Acylierungslösungen erfolgen, wie sie vorzugsweise durch Verwendung von Dichlormethan, gegebenenfalls in Kombination mit N,N-Dimethylformamid, erzeugt werden.
- 25 Nach erfolgter Veresterungsreaktion wie oben beschrieben wird das saure Reaktionsgemisch neutralisiert, d.h. mit einer Base, beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, auf einen pH-Wert von 5 – 9, vorzugsweise 6 – 8 gebracht, und durch Zugabe von Oxalsäure, beispielsweise einer Lösung von Oxalsäure, beispielsweise einer 10 bis 30%igen Lösung in Aceton oder in einem Alkohol, wie beispielsweise Methanol, das Oxalat von Mycophenolsäure Mofetil kristallisiert.

In einem anderen Aspekt der Erfindung wird das Reaktionsgemisch anschließend an die oben beschriebene Neutralisation mit dem primären oder sekundären Amin wie folgt behandelt:

- 35 Das Amin wird dem Reaktionsgemisch zugegeben, entweder als Flüssigkeit, oder als Lösung in einem der inerten Lösungsmittel wie oben beschrieben.



Das Amin reagiert nun mit den im Reaktionsgemisch vorhandenen Dimeren unter der Bildung von Amiden der Mycophenolsäure, die bei der anschließenden Isolierung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil abgetrennt werden.

5 Ohne sich auf einen definierten Mechanismus festzulegen, nehmen die vorliegenden Anmelder an, dass das Amin hierbei selektiv den phenolischen Ester der dimeren Nebenprodukte spaltet, wodurch ein Abbau dieser Dimere erfolgt.

10 In ähnlicher Weise können auch gegebenenfalls vorhandene tri- oder polymere Nebenprodukte durch das Amin gespalten und abgebaut werden.

Die Menge an verwendetem Amin ist unkritisch. Üblicherweise werden für das oben beschriebene Verfahren 0,05 bis 0,6 Moläquivalente, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Moläquivalente, bezogen auf eingesetzte Mycophenolsäure, eingesetzt.

15 Die Temperatur während der Behandlung des Reaktionsgemisches mit dem Amin hängt vom verwendeten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ab, und liegt üblicherweise in einem Bereich von -20°C bis + 50°C, beispielsweise bei 0°C bis 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, beispielsweise 15 bis 25°C.

20 Die Zeit der Behandlung des Reaktionsgemisches mit dem primären oder sekundären Amin beträgt beispielsweise wenige Minuten bis einige Stunden, und ist von der eingesetzten Menge an Amin abhängig.

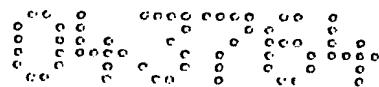
25 Der während der Behandlung herrschende Druck ist unkritisch, d.h. er kann dem atmosphärischen Druck entsprechen, aber auch darunter oder darüber liegen.

Nach beendeter Reaktion des Amins mit den Dimeren wird das überschüssige Amin nach bekannten Methoden sauer wegextrahiert, beispielsweise mittels wässriger Salzsäure.

30 Anschließend wird das Reaktionsgemisch neutralisiert, d.h. beispielsweise mit einer Base, beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat, auf einen pH-Wert von 5--9, vorzugsweise 6--8 gebracht.

Nachfolgend wird durch Zugabe von Oxalsäure, beispielsweise einer Lösung von Oxalsäure, beispielsweise einer 10 bis 30%igen Lösung in Aceton oder in einem Alkohol, wie

35 beispielsweise Methanol, das Oxalat von Mycophenolsäure Mofetil kristallisiert.



In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil kann Mycophenolsäure Mofetil aus einem Reaktionsgemisch, wie es beispielsweise in Essigsäureethylester anfällt, nach Neutralisation durch Zugabe von Oxalsäure als Oxalat isoliert werden wie oben beschrieben.

5 Anschließend an die Neutralisation kann wiederum eine Aminbehandlung erfolgen wie oben beschrieben.

Das Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil, wie es nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellt wird, liegt in kristalliner Form vor mit hoher Reinheit, d.h. mit einer HPLC-Reinheit von beispielsweise mehr als 98%, vorzugsweise mehr als 99%. Gegebenenfalls kann das kristalline Oxalat des Mycophenolsäure Mofetil auch als Hydrat oder Solvat vorliegen.

10
15 Die Freisetzung der freien Base aus dem Oxalat wird nach oben beschriebenem Weg vorgenommen.

Ein anderer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, das Nebenprodukte enthält, das wie folgt durchgeführt werden kann:

20 Mycophenolsäure Mofetil, das beispielsweise dimere Nebenprodukte enthält, beispielsweise Mycophenolsäure Mofetil als Säureadditonssalz, beispielsweise als Oxalat oder Hydrochlorid, wird in einem mit Wasser nicht mischbaren oder schwer mischbaren Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Essigsäure C₁-C₄ alkylester, oder beispielsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie beispielsweise Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart eines
25 Cosolvens, beispielsweise einem organischen Amid oder einem Alkohol, gelöst oder suspendiert.

Anschließend wird in der entstandenen Lösung oder Suspension zunächst die freie Base des Mycophenolsäure Mofetil freigesetzt.

30 Die Freisetzung der freien Base kann beispielsweise in einem zweiphasigen System - Wasser mit einem organischen Lösungsmittel - mit Hilfe einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, einem Alkalicarbonat oder Alkalihydrogencarbonat durchgeführt werden.

35 Anschließend werden die dimeren Nebenprodukte durch die oben beschriebene Behandlung mit dem entsprechenden primären oder sekundären Amin abgebaut, wobei hierfür 0,05 bis 0,6 Moläquivalente, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Moläquivalente, bezogen auf eingesetztes Mycophenolsäure Mofetil, eingesetzt werden.



Danach wird Mycophenolsäure Mofetil nach bekannten Methoden isoliert, beispielsweise aus Essigsäureethylester oder einem Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol oder einem Keton wie beispielsweise Aceton oder einer Kombination der genannten Lösungsmittel kristallisiert, gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösungsmittels.

5 Das bevorzugte organische Lösungsmittel ist Essigsäureethylester.

Durch das als ein Aspekt der Erfindung beschriebene Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil umfassend dessen Isolierung aus dem sauren Reaktionsgemisch über die Bildung des Säureadditionssalzes, wie beispielsweise des Oxalats oder Hydrochlorids,

10 bevorzugt des Oxalats, und die anschließende Freisetzung der freien Base erhält man Mycophenolsäure Mofetil mit hoher Ausbeute und in sehr reiner Form, d.h. mit einer HPLC-Reinheit von mehr als 99%, vorzugsweise mehr als 99,5%, und mit einem Gehalt an Nebenprodukten von nicht mehr als 0,1%, vorzugsweise nicht mehr als 0,05%.

15 Ein zusätzlicher Vorteil des hier beschriebenen Verfahrens sind die relativ kurzen Reaktionszeiten während der Veresterungsreaktion.

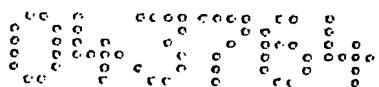
Durch das als anderer Aspekt der Erfindung beschriebene Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil durch Behandlung mit einem Amin erhält man Mycophenolsäure

20 Mofetil, beispielsweise als freie Base oder als Oxalat mit einem Gehalt an Dimeren von 0,1 bis 0,03 % (Flächenprozent HPLC), oder darunter, beispielsweise 0,08 % oder darunter, beispielsweise 0,05 % oder darunter.

25 Das hier beschriebene Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil ist daher wirtschaftlich attraktiv für eine Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base oder als dessen pharmazeutisch annehmbare Salze, wie beispielsweise das Hydrochlorid, in pharmazeutisch akzeptabler Reinheit.

30 Weiters ist die hier beschriebene Behandlung mit dem Amin für die industrielle Anwendung interessant, da sie hohe Ausbeuten bei relativ kurzen Reaktionszeiten ermöglicht.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne ihren Umfang einzuschränken. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden und sind nicht korrigiert.

**Beispiel 1:****Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung des Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid****5 Beispiel 1a:****Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid**

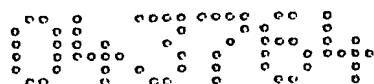
In ein Gemisch aus 140 ml Essigsäureethylester und 3,12 ml N,N-Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 9,094 g Mycophenolsäure eingetragen. Die Suspension wird auf 0° gekühlt, und anschließend werden 3,05 ml Oxalylchlorid gelöst in 15 ml Essigsäureethylester in ca. 20 Minuten zugetropft, wobei eine Lösung entsteht. Die Lösung wird weitere 140 Minuten bei 0° bis 2° gerührt und dann auf 20° erwärmt. Man gibt dann eine Lösung von 4,16 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 20 ml Essigsäureethylester innerhalb von ca. 20 Minuten bei 20° bis 22° zu, wobei mit den ersten Tropfen bereits eine Suspension entsteht. Die Suspension wird auf 60° erwärmt und ca. 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Titelverbindung wird dann durch Filtration der heißen Suspension über eine Nutsche isoliert, zweimal mit je 25 ml 60° warmem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum über Nacht bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid: 11,85 g

20 HPLC-Reinheit: 97,8%

Beispiel 1b:**Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base**

25 10 g in Beispiel 1a erhaltenes Mycophenolsäure Mofetil Hydrochlorid werden in 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Man setzt 50 ml Wasser zu und röhrt, bis eine zweiphasige Lösung entstanden ist. Man stellt dann den pH-Wert von ca. 2,0 mit Hilfe von ca. 30 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung auf pH 7,4 bis 7,5, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase zuerst mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 2,5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung 30 und anschließend zweimal mit je 50 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird dann mit 1 g Aktivkohle versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Aktivkohle wird durch Filtration entfernt, der Filterkuchen mit 10 ml Essigsäureethylester nachgewaschen, und die vereinigten Phasen werden im Vakuum auf ca. 40 g eingedampft. Der Rückstand wird mit der Titelverbindung angeimpft, die entstehende Suspension eine 35 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch auf ca. -20° gekühlt. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank bei ca. -20° wird die Titelverbindung über eine Nutsche



isoliert, mit 5 ml kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum über Nacht getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 6,71 g

HPLC-Reinheit : 99,5%

5

Beispiel 2:

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

10 **Beispiel 2a:**

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

9,094 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 175 ml Dichlormethan und 1,56 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt, und zur dünnen Suspension wird eine Lösung aus 3,05 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan innerhalb ca. 15 Minuten zugetropft, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe weitere 30 Minuten bei 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf ca. 20° gebracht. Innerhalb ca. 55 Minuten wird eine Lösung von 4,16 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 20 ml Dichlormethan zugetropft.

20 Der Tropftrichter wird mit 5 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung anschließend 15 Stunden rückflussgekocht. Danach wird die Lösung auf 0° gekühlt, mit 1,5 ml Methanol versetzt, und nach 30 minütigem Rühren mit 85 ml Wasser versetzt. Man röhrt die zweiphasige Lösung für ca. 5 Minuten bei 15° bis 20° und stellt dann den pH-Wert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf ca. 3,2. Man filtriert das Gemisch, trennt die Phasen, gibt zur Dichlormethanphase 50 ml Wasser zu und stellt den pH-Wert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf ca. 7,5. Man trennt die Phasen und wäscht die Dichlormethanphase mit 50 ml Wasser, wobei der pH-Wert wiederum mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf 7,5 gestellt wird, und wäscht die Dichlormethanphase anschließend noch zweimal mit je 50 ml Wasser.

25 Zur Dichlormethanphase gibt man 2 g Aktivkohle, röhrt die Suspension 10 Minuten und filtrierte die Kohle über eine Nutsche ab. Der Filterkuchen wird mit 10 ml Dichlormethan nachgewaschen und mit dem Filtrat vermischt. Diese Mischung aus dem Filtrat und der nachgewaschenen Phase wird anschließend innerhalb von ca. 30 Minuten zu einer Lösung von 2,81 g wasserfreier Oxalsäure in 14,1 ml Aceton zugetropft, wobei die Titelverbindung auskristallisiert. Die Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt,

30 weitere 2 Stunden eisgekühlt, anschließend wird die Titelverbindung über eine Nutsche isoliert, zweimal mit je 25 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuumtrockenschränke bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet.



Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz: 13,45 g

HPLC-Reinheit: 99,4%

Gehalt an Oxalsäure (HPLC): 19,8% (Gewichtsprozent)

5 Beispiel 2b:

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base

10 g der Verbindung aus Beispiel 2a werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Mit 10%iger KHCO₃-Lösung wird dann der pH-Wert auf 7,4 bis 7,5 gestellt, wobei eine zweiphasige Lösung entsteht. Das Gemisch wird ca. 5 Minuten nachgerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt. Die Essigsäureethylesterphase wird anschließend mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 2 ml 10%iger KHCO₃-Lösung gewaschen, gefolgt von 2 Wasserwäschen mit je 50 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird im Vakuum am Rotavapor auf 25 g eingeengt, mit Mycophenolsäure Mofetil angeimpft und die entstehende Suspension erst 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei ca. - 20° gelagert. Die Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert, mit 5 ml kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 7,01 g

HPLC-Reinheit: 99,7%

Beispiel 3

Charakterisierung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

25 1 g des aus Beispiel 2a erhaltenen Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalzes werden in einem Gemisch aus 10 ml Aceton und 3 ml Wasser bei 60° gelöst. Unter Umschwenken gibt man der Lösung 30 ml Aceton zu und lässt die entstehende Suspension bei Raumtemperatur eine Stunde stehen. Das Gemisch wird 30 Minuten leicht gerührt, dann eine Stunde unter Eiskühlung stehen gelassen. Die Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert und in zwei 30 Portionen mit insgesamt 4 ml Aceton gewaschen. Die Trocknung erfolgt bei Raumtemperatur im Vakuum.

Gehalt an Oxalsäure (HPLC): 17,1% (Gewichtsprozent; Theorie: 17,2% Gewichtsprozent)
Schmelzpunkt: 164°-165°

**Beispiel 4:****Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung von Mycophenolsäure Mofetil****Oxalsäuresalz****5 Beispiel 4a:****Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz**

13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,5 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird dann auf 0° gekühlt.

10 Unter Röhren werden in ca. 20 Minuten eine Lösung von 3,92 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan mittels Tropftrichter zugetropft. Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung ca. eine Stunde bei 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf 20° gebracht. Dann wird dieser Lösung innerhalb von ca. 30 Minuten eine Lösung von 6,24 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml

15 Dichlormethan zugetropft, und der Tropftrichter mit 10 ml Dichlormethan nachgespült. Das Gemisch wird anschließend 12 Stunden rückflußgekocht und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt.

Die Lösung wird mit 127 ml Wasser versetzt, ca. 30 Minuten gerührt, und anschließend mit 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über eine K-150 Filterschicht (kommerziell erhältlich von Seitz Filter Werke GmbH, Deutschland) filtriert. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Dichlormethan extrahiert, und die organischen Phasen werden vereinigt, und mit einem Gemisch aus 75 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die Phasen werden getrennt und die Dichlormethanphase noch zweimal mit je 75 ml Wasser nachextrahiert. Zur Dichlormethanphase gibt man 3 g Aktivkohle, röhrt die Suspension für ca. 10 Minuten, filtriert die Aktivkohle über die K-150 Filterschicht ab und wäscht die Aktivkohle mit 15 ml Dichlormethan nach. Den vereinigten organischen Phasen gibt man eine Lösung von 4,22 g Oxalsäure in 15 ml Methanol zu, impft die Lösung mit Impfkristallen von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz an, lässt die dicker werdende Suspension ca. eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und röhrt sie anschließend noch ca. 3 Stunden unter Eiskühlung nach. Man isoliert das Produkt über eine Nutsche, wäscht es mit 76 ml Dichlormethan in zwei Portionen und trocknet es im Vakuum bei Raumtemperatur über Nacht.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz: 18,67 g

HPLC-Reinheit: 99,6%



Beispiel 4b:

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base

10 g Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz aus Beispiel 4a werden wie in Beispiel 2b in
5 Mycophenolsäure Mofetil freie Base überführt.
Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 6,99 g
HPLC-Reinheit: 99,9%

Beispiel 5:

10 **Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung von Mycophenolsäure Mofetil**
Oxalsäuresalz incl. Reinigung durch Behandlung mit n-Butylamin

Beispiel 5a:

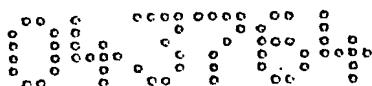
15 **Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz incl. Reinigung durch Behandlung**
mit n-Butylamin

13,64 g Mycophenolsäure werden in einem Gemisch aus 196,6 ml Dichlormethan und 3,54 ml N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt, und zur dünnen Suspension wird eine Lösung aus 3,85 ml Oxalylchlorid in 14 ml Dichlormethan über einen Tropftrichter innerhalb ca. 35 Minuten zugetropft, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült. Das Gemisch wird nach beendeter Zugabe weitere ca. 120 Minuten bei 0° nachgerührt. Die Lösung wird anschließend auf ca. 20° gebracht. Innerhalb ca. 25 Minuten wird eine Lösung von 6,25 ml 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin in 30 ml Dichlormethan zugetropft.

25 Der Tropftrichter wird mit 10 ml Dichlormethan nachgespült und die Lösung anschließend ca. 12 Stunden rückflußgekocht. Danach wird die Lösung auf 20° gekühlt, mit 127 ml Wasser versetzt. Man röhrt die zweiphasige Lösung für ca. 30 Minuten bei 15° bis 20° und stellt dann den pH-Wert mit ca. 200 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung auf ca. 8,0. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 50 ml Dichlormethan nach. Man versetzt die vereinigten

30 organischen Phasen mit 75 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, röhrt das Gemisch für ca. 20 min und trennt die Phasen. Man gibt 1,75 ml n-Butylamin zu und röhrt die Lösung ca. eine Stunde. Man extrahiert dann die Dichlormethanphase mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 10 ml 2 N HCl, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit 50 ml Wasser und 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, und wäscht die organische Phase nochmals mit

35 50 ml Wasser. Die Lösung wird mit 1,5 g Aktivkohle versetzt, das Gemisch 10 Minuten gerührt und die Aktivkohle über eine Nutsche abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit 10 ml Dichlormethan nachgewaschen und mit dem Filtrat vermischt. Dieser Mischung aus dem Filtrat



und der nachgewaschenen Phase wird eine Lösung von 4,22 g wasserfreier Oxalsäure in 15 ml Methanol zugesetzt, wobei nach Zugabe von Impfkristallen die Titelverbindung auskristallisiert. Die Suspension wird ca. eine Stunde bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Rühren stehen gelassen und weitere ca. 3 Stunden eisgekühlt gerührt. Anschließend wird die Titelverbindung über eine Nutsche isoliert, zweimal mit je 38 ml Dichlormethan gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur über Nacht getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz: 19,11 g
Gehalt an Dimeren: 0,05 % (Flächenprozent HPLC)

10 Beispiel 5b:

Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil als freie Base aus gereinigtem Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz

10 g der Verbindung aus Beispiel 5a werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Mit 10%iger KHCO₃-Lösung wird dann der pH-Wert auf 7,4 bis 7,5 gestellt, wobei eine zweiphasige Lösung entsteht. Das Gemisch wird ca. 5 Minuten nachgerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt. Die Essigsäureethylesterphase wird anschließend mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 2 ml 10%iger KHCO₃-Lösung gewaschen, gefolgt von 2 Wasserwäschen mit je 50 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird im Vakuum am Rotavapor auf ca. 40 g eingeengt, mit Mycophenolsäure Mofetil angeimpft, und die entstehende Suspension erst ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann ca. 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt, dann ca. 2 Stunden bei ca. - 20° und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei ca. - 20° gelagert. Die Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert, mit 5 ml - 20° kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 7,24 g

Gehalt an Dimeren: 0,04 % (Flächenprozent HPLC)

30 Beispiel 6:

Herstellung von Mycopheolsäure Mofetil aus Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz incl. Reinigung durch Behandlung mit n-Butylamin

10 g des in Beispiel 5a erhaltenen Mycophenolsäure Mofetil Oxalsäuresalz mit einem Gehalt an Dimeren von 0,05% (Flächenprozent HPLC) werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester suspendiert. Mit 10%iger KHCO₃-Lösung wird dann der pH-Wert auf 7,4 bis 7,5 gestellt, wobei eine zweiphasige Lösung entsteht. Das Gemisch wird



ca. 5 Minuten nachgerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt. Die Essigsäureethylesterphase wird anschließend mit einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 5 ml 10%iger KHCO₃-Lösung gewaschen. Man gibt 0,4 ml n-Butylamin zur organischen Phase zu und röhrt die Lösung für ca. 120 min. Man extrahiert dann die organische Phase mit einem

5 Gemisch aus 25 ml Wasser und 2 ml 2 N HCl, extrahiert dann die organische Phase mit einem Gemisch aus 25 ml Wasser und stellt mit 10%iger KHCO₃-Lösung den pH-Wert auf 8,5 ein, gefolgt von einer Wasserwäsche von 25 ml Wasser. Die Essigsäureethylesterphase wird im Vakuum am Rotavapor auf ca. 40 g eingeengt, mit Mycophenolsäure Mofetil angeimpft, und die entstehende Suspension erst ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann ca. 1 Stunde unter 10 Eiskühlung gerührt, weiters ca. 2 Stunden bei ca. - 20° gerührt und anschließend über Nacht im Kühlschrank bei ca. - 20° gelagert. Die Kristalle werden anschließend über eine Nutsche isoliert, mit 5 ml - 20° kaltem Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei Raumtemperatur getrocknet.

Auswaage an Mycophenolsäure Mofetil als freie Base: 7,31 g

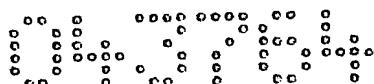
15 Gehalt an Dimeren: nicht nachweisbar, d.h. < 0,03 % (Flächenprozent HPLC)

20

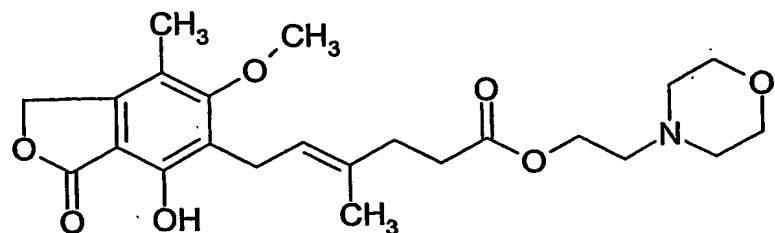
25

30

35

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester) der Formel



indem in einem inerten Lösungsmittel ein reaktives Derivat der Mycophenolsäure hergestellt und mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin umgesetzt wird, und das entstehende Mycophenolsäure Mofetil aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, dadurch gekennzeichnet, dass

I) 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter kontrollierten Bedingungen der Lösung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure zugegeben wird, wodurch die Umsetzung unter sauren Reaktionsbedingungen stattfindet, und
 II) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes und die nachfolgende Freisetzung der freien Base erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Verfahrensschritte beinhaltet sind:

a) Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates,
 b) Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
 c) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, und
 d) Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das reaktive Derivat der Mycophenolsäure ein Säurehalogenid ist.

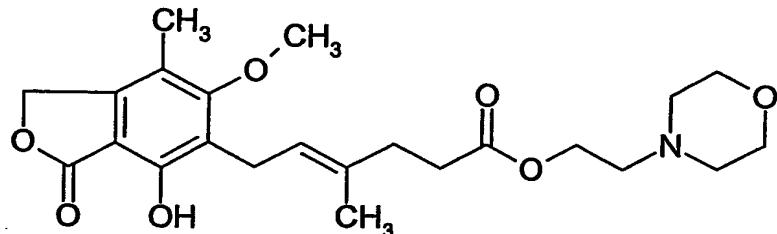
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Säurehalogenid ein Säurechlorid ist.



5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Säureadditionssalz des Mycophenolsäure Mofetil das Oxalat oder das Hydrochlorid des Mycophenolsäure Mofetil ist.

5

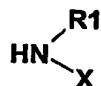
6. Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil (Mycophenolsäure 2-(4-morpholinyl)ethylester) der Formel



10 von dessen Nebenprodukten, indem man eine Lösung oder Suspension des Mycophenolsäure Mofetil mit einem primären oder sekundären Amin in der Weise behandelt, dass die Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil mit dem Amin in Kontakt gebracht wird.

15 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Nebenprodukte Dimere enthalten.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre oder sekundäre Amin folgende Formel besitzt:



20 - wobei R₁ Wasserstoff oder Y darstellt, und

- wobei X und Y gleich oder verschieden sein können, und X oder Y jeweils

a) Wasserstoff darstellt, oder

b) eine gegebenenfalls substituierte C₁ – C₁₂ Alkylgruppe darstellt, welche gegebenenfalls durch ein Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Alkylengruppe unterbrochen ist, oder

c) eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe darstellt, oder

d) einen gegebenenfalls basischen aromatischen Heterocyclus darstellt, oder

e) einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring darstellt, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, oder



- wobei X mit R1 einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen 3- bis 8-gliedrigen Ring bildet, welcher gegebenenfalls Heteroatome aus der Reihe Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann.

5

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Substituenten Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen, oder Arylgruppen, die gegebenenfalls Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxy-Gruppen enthalten, oder Aminogruppen, Monoalkyl- oder Monoaryl-Amine, Dialkyl- oder Diaryl-Amine, eine Trialkylammonium- oder Triarylammonium-Gruppe, ein cyclisches Amin oder ein basischer Heterocyclus sind.

10

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre oder sekundäre Amin in einem organischen Lösungsmittel löslich ist.

15

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es das Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10 beinhaltet, und daher folgende Verfahrensschritte umfasst:
 - a) die Aktivierung der Mycophenolsäure unter Bildung eines reaktiven Derivates,
 - b) die Umsetzung des reaktiven Derivates der Mycophenolsäure mit 4-(2-Hydroxyethyl)morpholin durch Veresterung zu Mycophenolsäure Mofetil unter sauren Reaktionsbedingungen,
 - c) die Behandlung des Reaktionsgemisches mit einem primären oder sekundären Amin,
 - d) die Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil über die Bildung eines Säureadditionssalzes, beispielsweise des Oxalats, und
 - e) die Freisetzung der freien Base des Mycophenolsäure Mofetil aus dem Säureadditionssalz.

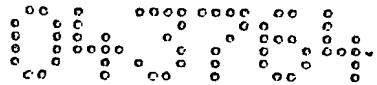
20

25

30

35

12. Verfahren zur Reinigung von Mycophenolsäure Mofetil, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Reaktionsschritte umfasst:
 - a) Zubereitung einer Lösung oder Suspension von Mycophenolsäure Mofetil als Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel,
 - b) Freisetzung der freien Base,
 - c) Behandlung mit einem primären oder sekundären Amin, und
 - d) Isolierung des Mycophenolsäure Mofetil.



13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Säureadditionssalz des Mycophenolsäure Mofetil das Oxalat oder Hydrochlorid des Mycophenolsäure Mofetil ist.

5 14. Mycophenolsäure Mofetil als Oxalat mit einem Dimeren-Gehalt von maximal 0,1 % (Flächenprozent HPLC).

15. Mycophenolsäure Mofetil als Oxalat mit einem Dimeren-Gehalt von 0,1 bis 0,03% (Flächenprozent HPLC).

10

15

20

25

30

35

U.S. Patent Office
SEARCHED
SERIALIZED
INDEXED
FILED

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues und wirtschaftlich attraktives Verfahren zur
5 Herstellung von Mycophenolsäure Mofetil mit hoher, pharmazeutisch akzeptabler Reinheit,
das die Umsetzung eines reaktiven Derivats der Mycophenolsäure mit
4-(2-Hydroxyethyl)morpholin unter sauren Reaktionsbedingungen und die anschließende
Gewinnung des reinen Mycophenolsäure Mofetil durch Salzbildung und Freisetzung der freien
Base umfasst. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Reinigung des Mycophenolsäure
10 Mofetil durch Behandlung mit einem Amin.

15

Sandoz GmbH

Hans Realler

a
pl

EP 2004/010134

